

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE INTERNATIONAL PATENT  
COOPERATION AGREEMENT (PCT)

World Organization for Intellectual Property  
International Office

Date of International Publication: December 12, 2002

International Publication Number WO 02/098625 A1

International Patent Classification: B29C 45/00  
47/76//B29K 33:00

International File No.: PCT/EP02/05041  
International Application Date: May 8, 2002  
Language in which filed: German  
Language of publication: German  
Priority Data:  
101 27 134 4

June 5 2001

Applicant (for all designated  
states except the USA): RÖHM GMBH & CO KG, Kirschenallee,  
64293 Darmstadt (Germany)

Inventors/Applicant (only  
for USA):

PETERFEIT, Hans-Ulrich [DE/DE];  
Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt [DE]  
BECKERT, Thomas [DE/DE], Carlo-Mieren-  
dorff Strasse 36, 64297 Darmstadt [DE];  
ASSMUS, Manfred [DE/DE]; Erbsengasse 9,  
64404 Bickenbach [DE];  
HÖSS, Werner [DE/DE]; Hohebergstrasse 43,  
63150 Heusenstamm [DE];  
FUCHS, Wolfgang [-/DE]; Hauptstrasse 20,  
64665 Alsbach [DE];  
SCHIKOWSKY Hartmut [DE/DE]; Karlstrasse 1,  
64283 Darmstadt [DE].

Attorney: GOTTSCHALK, Michael; Röhm GmbH & Co. KG.  
IP Management, Patente, Kirschenallee,  
64283 Darmstadt [DE].

Declaration under Rule 4.17: Declaration of inventorship (Rule 4.17 no. iv) for  
USA only.

Published with an International Search Report

Title: METHOD FOR INJECTION MOULDING MOULDED BODIES CONSISTING OF  
(METH)ACRYLATE COPOLYMERS

Abstract: The invention relates to a method for producing moulded bodies by means of injection moulding, comprising the following steps: a) a (meth)acrylate copolymer, consisting of between 85 and 98 wt.% of radically polymerized C1 to C4 alkylesters of acrylic or methacrylic acid and between 15 and 2 wt.% of (meth)acrylate monomers having a quaternary ammonium group in the alkyl radical, is melted and mixed with between 10 and 25 wt.% of a plasticizer, between 10 and 50 wt.% of an anti-adhesive agent, and between 0.1 and 3 wt.% of a parting agent, and optionally other pharmaceutically standard additives or auxiliary agents and/or a pharmaceutical active ingredient; b) the mixture is degassed at temperatures of at least 120°C, whereby the content of low-boiling constituents is reduced to, at the highest, 0.5 wt.%, with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120°C; and c) the degassed mixture is injected at a temperature of between 80 and 160°C in the mould of an injection moulding unit and the moulded body obtained is removed from the mould.

## METHOD FOR INJECTION MOULDING MOULDED BODIES CONSISTING OF (METH)ACRYLATE COPOLYMERS

The invention concerns a method for producing moulded bodies by means of injection moulding and the moulded bodies themselves.

### Prior Art

(Meth)acrylate copolymers, which contain monomers with quaternary ammonium groups, e.g., trimethylammoniummethylmethacrylate chloride and their use for delayed-action medicine coatings have been known for a long time (e.g. from EP-A 181 515 or DE-PS 1 617 751). Processing is performed in an organic solution or as an aqueous dispersion e.g. by spraying onto medicinal cores or even without solvent in the presence of flow agents by application in the molten substance (see EP-A 0 727 205).

EP 0 704 207 A2 describes thermoplastic synthetics for medicine coatings soluble in gastric juice. These are mixed polymers consisting of 16 to 40 wt.% acrylic or methacrylic acid, 30 to 80 wt.% methylacrylate and 0 to 40 wt.% other alkyl esters of acrylic and/or methacrylic acid.

In the example, corresponding mixed polymers are melted at 160°C and mixed after the addition of 6 wt.% glycerine monostearate. The mixture is broken and ground to a powder. The powder is loaded into the prechamber of an injection moulding die and injected into the mould cavity through a 0.5 mm wide opening under a pressure of 150 bar. After cooling, bubble-free, slightly opaque, thin-walled medicine capsules are obtained. Special measures for removing low boiling-point constituents immediately before the injection moulding processing are not disclosed.

### Task and Solution

The task was to provide a method that would allow processing in the injection moulding process the known (meth)acrylate copolymers containing monomers with quaternary ammonium groups. In this way, moulded bodies were to be obtained which have delayed-action properties and fulfill high mechanical requirements and can therefore be used, for example, as capsules (two-part capsules) which serve as containers for pelletized active pharmaceutical substances.

The task is solved by a

Method for producing moulded bodies by means of injection moulding  
with the steps

- a) Melting and mixing a (meth)acrylate copolymer composed of 85 to 98 wt.% of radically polymerized C1 to C4 alkylesters of acrylic or methacrylic acid and 15 to 2 wt.% of (meth)acrylate monomers with a quaternary ammonium group in the alkyl radical, with 10 to 25 wt.% of a

plasticizer, and 10 to 50 wt-% of an anti-adhesive agent and/or 0.1 to 3 wt.% of a parting agent and optionally other pharmaceutically standard additives or adjuvants and/or one or more active pharmaceutical ingredients,

- b) degassing the mixture at temperatures of at least 120°C, whereby the content of low-boiling constituents is reduced to, at the highest, 0.5 wt.% with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120°C,
- c) injecting the degassed mixture at a temperature of 80 to 160°C into the mould of an injection moulding unit and removing the moulded body obtained from the mould.

The method according to the invention makes new injection-moulded moulded bodies available which satisfy high mechanical requirements.

#### Implementation of the Invention

The method according to the invention for producing moulded bodies by means of injection moulding is divided into steps a), b) and c).

##### Step a)

Melting and mixing a (meth)acrylate copolymer composed of 85 to 98 wt.% of radically polymerized C1 to C4 alkylesters of acrylic or methacrylic acid and 15 to 2 wt.% of (meth)acrylate monomers with a quaternary ammonium group in the alkyl radical, with 10 to 25 wt.% of a plasticizer, and 10 to 50 wt-% of an anti-adhesive agent and/or 0.1 to 3 wt.% of a parting agent and optionally other pharmaceutically standard additives or adjuvants and/or one or more active pharmaceutical ingredients.

The wt.% figures refer in each case to the (meth)acrylate copolymer. The melting of the (meth)acrylate copolymer that is in granulate or powder form is preferably performed in an extruder at a temperature of approx. 70 to 140°C. Anti-adhesive agents and/or parting agents and the plasticizer can be worked in simultaneously or consecutively in any desired order. This also applies to other pharmaceutically standard adjuvants or additives optionally contained therein and the active pharmaceutical ingredient optionally contained therein.

##### The (Meth)acrylate Copolymer

Appropriate (meth)acrylate copolymers are known, for example, from EP-A 181 515 or DE-PS 1 617 751. These are polymers that are soluble or swellable independently of the pH value which are suitable for medicine coatings.

Substance polymerization in the presence of a radical-forming initiator dissolved in the monomer mixture can be cited as a possible production method. The polymer can also be produced by means of solution or precipitation polymerization. In this way the polymer can be obtained in the form of a fine powder, which can, for example, be achieved by grinding in the case of substance polymerization and by spray drying in the case of solution and precipitation polymerization.

The (meth)acrylate copolymer is composed of 85 to 98 wt.% of radically polymerized C1 to C4 alkylesters of acrylic or methacrylic acid and 15 to 2 wt.% of (meth)acrylate monomers with a quaternary ammonium group in the alkyl radical.

Methylacrylate, ethylacrylate, butylacrylate, butylmethacrylate and methylmethacrylate are preferred C- to C4 alkylesters of acrylic or methacrylic acid.

2-trimethylammonium methylmethacrylate chloride is especially preferred as a (meth)acrylate monomer with quaternary ammonium groups.

An appropriate copolymer can, for example, be constructed from 50-70 wt.% of methylmethacrylate, 20-40 wt.% of ethylacrylate and 7-2 wt.% of 2-trimethylammonium methylmethacrylate chloride.

A specifically appropriate copolymer contains 65 wt.% of methylmethacrylate, 30 wt.% of ethylacrylate and 5 wt.% of 2-trimethylammonium methylmethacrylate chloride (EUDRAGIT®RS type).

Another suitable (meth)acrylate copolymer can, for example, be constructed of 85 to less than 93 wt.% of C1 to C4 alkylesters of acrylic or methacrylic acid and more than 7 to 15 wt.% of (meth)acrylate monomers with a quaternary ammonium group in the alkyl radical. Such (meth)acrylate monomers are commercially available and have long been used for delayed-action coatings.

A specifically suitable copolymer contains, for example, 60 wt.% of methylmethacrylate, 30 wt.% of ethylacrylate and 10 wt.% of 2-trimethylammonium methylmethacrylate chloride (EUDRAGIT®RL type).

### Mixtures

The (meth)acrylate copolymer is mixed with a plasticizer and either an anti-adhesive agent and/or a parting agent. Other pharmaceutically standard adjuvants and/or a pharmaceutical active ingredient can also be contained in the familiar manner.

The addition of plasticizers causes the moulded bodies to be less brittle. This reduces the percentage of broken moulded bodies following removal from the mould. Without plasticizers the percentage of perfectly removed moulded bodies is, as a rule, about 85% in most mixtures. With added plasticizers, the percentage of mould-removal breakages can be reduced so that yields can usually be increased to 95 to 100% overall.

Substances suitable as plasticizers usually have a molecular weight between 100 and 20,000 and contain one or more hydrophilic groups in their molecule, e.g., hydroxyl, ester or amino groups. Citrates, phthalates, sebacates and castor oil are suitable. Examples of suitable plasticizers are citric acid alkylester, glycerine ester, phthalic acid alkylester, sebacic acid alkylester, sucrose ester, sorbitane ester, dibutyl sebacate and polyethylene glycols 4000 to 20,000. Preferred

plasticizers are tributyl citrate, triethyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl sebacate and diethyl sebacate. The amounts used are between 10 and 25 wt.%, preferably 12 to 22 wt.% and especially preferably 12 to 18 wt.%, relative to the (meth)acrylate copolymer.

#### Anti-adhesive Agents:

Anti-adhesive agents may be used in the mixture by themselves or along with parting agents. Anti-adhesive agents in the mixture have the following properties: they have large specific surfaces, are chemically inert, and are pourable and fine. Due to these properties they can be advantageously homogeneously distributed in molten substances and reduce the adhesiveness of polymers which contain highly polar comonomers as functional groups. Anti-adhesive agents may be added in an amount of 1 to 50 wt.%, and preferably 10 to 40 wt.%, relative to the copolymer.

Examples of anti-adhesive agents are:

Aluminum oxide, magnesium oxide, kaolin, talcum, silicic acid (aerosils), barium sulfate, soot and cellulose.

#### Parting Agents (Releasing Agents)

Parting agents (releasing agents) may be used in the mixture by themselves or along with anti-adhesive agents. Parting agents (releasing agents) must be added in an amount of 0.1 to 5 wt.%, and preferably 0.2 to 2.5 wt.%, relative to the copolymer.

Unlike anti-adhesive agents, parting agents have the property of reducing the adhesive force between the moulded parts and the surface of the die in which the moulded part is produced. This makes it possible to produce moulded parts that are not broken and not geometrically deformed. Parting agents are mostly partly compatible or incompatible with the polymers in which they are especially effective. Due to this partial compatibility or incompatibility, when the molten substance is injected into the mould cavity the parting agent migrates into the interface of the transition between the die wall and the moulded part.

For parting agents to be able to migrate especially advantageously, the melting point of the parting agent should be 20°C to 100°C below the processing temperature of the polymer.

Examples of parting agents (releasing agents) are:

Esters of fatty acids or fatty acid amides, aliphatic, long-chained carboxylic acids, fatty alcohols and their esters, montanic or paraffin waxes and metal soaps, with special mention going to glycerol monostearate, stearyl alcohol, glycerol behenic acid ester, cetyl alcohol, palmitic acid, stearic acid, carnauba wax, beeswax, etc.

#### Additives or Adjuvants

The mixture may contain 0 to 100 wt.% of the pharmaceutically standard additives or adjuvants relative to the (meth)acrylate copolymer.

These may be, for example, stabilizers, coloring agents, antioxidants, wetting agents, pigments, brighteners, etc. They serve primarily as processing aids and are intended to guarantee a reliable and reproducible production process as well as long-term storage stability.

Polymers may also be provided as other adjuvants in the invention, for example. The mixture may contain 0 to 20 wt.% of another polymer or copolymer relative to the (meth)acrylate copolymer.

It may be beneficial in individual cases to mix in other polymers to control the release of the active ingredient. However, the percentage of other polymers in the mixture is no more than 20 wt.%, preferably 10 wt.% at the most, and especially 0 to 5 wt.%, relative to the (meth)acrylate copolymer.

Examples of such other polymers are: polyvinyl pyrrolidones, polyvinyl alcohols, cationic (meth)acrylate copolymers composed of methylmethacrylate and/or ethylacrylate and 2-dimethylaminoethylmethacrylate (EUDRAGIT®100), carboxymethyl cellulose salts, hydroxypropyl cellulose (HPMC), neutral (meth)acrylate copolymers composed of methylmethacrylate and ethylacrylate (dry substance from EUDRAGIT®NE 30 D), and copolymers composed of methylmethacrylate and butylmethacrylate (PLASTOID®B).

Anionic (meth)acrylate copolymers are also suitable which consist up to 40 to 100 wt.%, preferably up to 45 to 99 wt.% and especially up to 85 to 95 wt.% of radically polymerized C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic or methacrylic acid, and contain up to 60 wt.%, preferably 1 to 55 wt.%, and especially 5 to 15 wt.% of (meth)acrylate monomers with an anionic group in the alkyl radical.

Neutral (meth)acrylate copolymers consisting of 20 to 40 wt.% ethylacrylate and 60 to 80 wt.% methylmethacrylate (EUDRAGIT®NE type) are suitable, for example.

Also suitable are anionic (meth)acrylate copolymers consisting of 40 to 60 wt.% of methacrylic acid and 60 to 40 wt.% of methylmethacrylate or 60 to 40 wt.% of ethylacrylate (EUDRAGIT®L or EUDRAGIT®L100-55 types).

Equally suitable are anionic (meth)acrylate copolymers consisting of 20 to 40 wt.% of methacrylic acid and 80 to 60 wt.% of methylmethacrylate (EUDRAGIT®S type).

Especially suitable are (meth)acrylate copolymers consisting of 10 to 30 wt.% of methylmethacrylate, 50 to 70 wt.% of methylacrylate and 5 to 15 wt.% of methacrylic acid (EUDRAGIT®FS type).

#### Pharmaceutical Active Ingredient

The mixture can contain 0 to 200 wt.% of one or more pharmaceutical active ingredients relative to the (meth)acrylate copolymer. Pharmaceutical active ingredients should be used which do not decompose at the processing temperature.

The medicinal substances (active pharmaceutical ingredients) used in the invention are intended for application on or in the human or animal body for

1. healing, relieving, preventing or identifying illnesses, disorders, physical pain or pathological discomfort;
2. causing the determination of the condition, state or functions of the body or mental states;
3. replacing active substances produced by the human or animal body or bodily fluids;
4. warding off, eliminating or rendering harmless pathogens, parasites or foreign substances;
5. influencing the condition, state or functions of the body or mental states.

Common medicines can be taken from reference works such as, for example, the Red List or the Merck Index.

According to the invention, all active substances can be used which fulfill the desired therapeutic effect as defined above and have sufficient stability and skin penetrability.

Important examples (groups and individual substances), with no claim being made to completeness, are the following:

analgesics,  
antiallergics, antiarrhythmics,  
antibiotics, chemotherapeutics, antidiabetics, antidotes,  
antiepileptics, antihypertensives, antihypotensives,  
anticoagulants, antimycotics, antiphlogistics,  
beta receptor blockers, calcium antagonists and ACE inhibitors,  
broncholytics/antiasthmatics, cholinergics, corticoids (internal),  
dermatics, diuretics, enzyme inhibitors, enzyme preparations and  
transport proteins,  
expectorants, geriatrics, antipodagrics, influenza remedies,  
hormones and their inhibitors, hypnotics/sedatives, cardiacs, lipid-lowerers,  
parathyroid hormones/calcium metabolism regulators,  
psychopharmaceuticals, sex hormones and their inhibitors,  
spasmolytics, sympatholytics, sympathomimetics, vitamins,  
wound treatment agents, cytostatics.

#### Step b)

Before processing, the (meth)acrylate copolymer always has a content of low-boiling constituents with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120°C of over 1 wt.%, and usually about 2 wt.%. The low-boiling constituents are mainly water that is taken from the atmospheric humidity.

Step b) involves the degassing of the mixture from step a) at temperatures of at least 120°C, preferably 125 to 155°C, and particularly 130 to 140°C, whereby the content of the low-boiling constituents with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120°C is reduced to a maximum of 0.5 wt.%, preferably to a maximum of 0.2 wt.% and particularly to a maximum of 0.1 wt.%. This avoids the situation during the injection moulding process in step c) in which there is a sudden undesirable degassing which would lead to the formation of bubbles or to foaming inside the moulded body being formed which would then be unusable.

Since the (meth)acrylate copolymer has a glass temperature in the area of 50°C, low-boiling constituents cannot be removed by simple high-temperature drying which would sinter or film over the copolymer in an undesirable manner.

The degassing step b) is therefore preferably performed by extrusion drying in an extruder with a degassing zone or by degassing in an injection moulding unit with a preliminary degassing opening. In the case of extrusion drying in an extruder with a degassing zone, the degassed extrudate is immediately introduced into the injection-moulding machine or in the injection mould. In the case of degassing in an injection-moulding unit with a preliminary degassing opening, degassing is performed in a prechamber before the synthetic molten substance is squeezed into the injection mould.

The mixture can either be fed immediately in molten form to an injection-moulding unit or preferably first be cooled and granulated. The granulate should be stored under conditions which keep the renewed water absorption low, and therefore, for example, only for a short period of time and/or under dry storage conditions.

#### Step c)

Injection of the degassed mixture at a temperature of 80 to 160°C, preferably 90 to 150°C, and particularly 115 to 145°C, into the mould of an injection-moulding unit and removal of the moulded body obtained from the mould. The temperature figures indicate the maximum temperature in the hottest zone of the injection-moulding unit used.

The thermoplastic processing is performed in the familiar manner by means of an injection-moulding machine at temperatures in the range of 80 to 160°C, especially between 100°C and 150°C and at pressures of 60 to 400 bar, preferably 80 bar to 120 bar.

The mould temperature is at glass temperatures of the (meth)acrylate copolymers used in the range of, for example, 40°C to 60°C corresponding to lower temperatures, for example a maximum of 30 or a maximum of 20°C, so that the mixture solidifies in the mould shortly after the injection process and the finished moulded body can be removed or taken out of the mould.

The moulded bodies can be removed from the mould cavity of the injection moulding die without breakage and have an even, compact and flawless surface. The moulded body is distinguished by mechanical loading stability and elasticity and breaking strength.



In particular, it has an ISO 179 impact strength of 15 KJ/m<sup>2</sup> measured on test bodies, preferably at least 18 KJ/m<sup>2</sup>, and especially preferably at least 20 KJ/m<sup>2</sup>.

The VST (A10) thermoforming strength measured on test bodies in accordance with ISO 306 is between 30°C and 60°C.

The moulded bodies obtained according to the invention can, for example, have the shape of a capsule, part of a capsule, for example, a capsule half, or a two-part capsule that serves as a container for a pharmaceutical active substance. For example, they can be loaded with active ingredients contained in binders in the form of pellets and the two parts of the capsule can then be joined by bonding, laser, ultrasound or microwave welding, or by means of a snap connection.

In this method, according to the invention, capsules made of different material (e.g., gelatines, anhydrolyzed starch, HPMC or other methacrylates) can also be combined. The moulded body may also be part of a dosage unit.

Other shapes such as tablets or lenticular geometries are also possible. In this case the compound being used for injection moulding already contains the active pharmaceutical substance. In the final shape, the active substance is as evenly distributed as possible in a crystalline (solid dispersion) or dissolved amorphous form (solid solution)

#### Moulded Bodies

Due to step b), the injection-moulded bodies obtained in step c) have a very low water content, at least immediately following production. The water content measurable on test bodies using the Karl Fischer method is in the range of less than 0.5 wt.%. Later changes in water content, due for instance to lengthy storage of the moulded bodies in a damp atmosphere are no longer of relevance to the invention since a low content of low-boiling constituents with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120°C, which should primarily denote water, is the principal requirement for the trouble-free performance of step c).

One measure of the quality of the moulded body obtained is the so-called alkali value. The alkali value is defined much like the acid value. It indicates how many milligrams of potassium hydroxide (KOH) are equivalent to the basic groups in 1 g of polymer. It is determined by potentiometric titration in accordance with Ph. Eur. 2.2.20, "Potentiometric Titration" or USP 541. As an initial weight, an amount is used that corresponds to 1 g of a copolymer with 10 wt.% of trimethylammonium methylmethacrylate chloride; this is dissolved in a mixture made up of 96 ml of glacial acetic acid and 4 ml of purified water, and titrated with 0.1 N perchloric acid against mercury(II)acetate (addition of 5 ml of a 5% solution in glacial acetic acid). When there is thermal damage to the polymer in the mixture, the alkali value drops compared to that of a mixture that is not thermally stressed.

Differences in the alkali value of more than 0.5 may already point to thermal damage. In the event of such damage, there is the fear that the delayed-action properties may be changed in an unacceptable way.

According to the method of the invention, injection-moulded bodies are obtained which can immediately contain an active pharmaceutical substance or which can, for example, enclose a later loaded active pharmaceutical substance in the form of a capsule.

Examples of active substances suitable for loading into moulded bodies (capsules) or for working into moulded bodies are: acetylsalicylic acid, ranitidine, simvastatin, enalapril, fluoxetine, amlodipine, amoxicillin, sertaline, nifedipine, ciprofloxacin, acyclovir, lovastatin, epoetin, paroxetine, captopril, nabumetone, granisetron, cimetidine, ticarcillin, triamterene, hydrochlorothiazide, verapamil, paracetamol, morphine derivatives, topotecan or the pharmaceutically used salts.

The formulation according to the invention is suitable for the administration of basically any active pharmaceutical substances which can be released preferably in the intestine and/or colon, and in particular those which can be advantageously administered in a delayed-action form, such as antidiabetics, anilergics, antiphlogistics, antirheumatics, antihypotensives, antihypertensives, psychopharmaceuticals, tranquilizers, antiemetics, muscle relaxants, glucocorticoids, agents for treating Colitis ulcerosa or Crohn's disease, antiallergics, antibiotics, antiepileptics, anticoagulants, antimycotics, antitussives; arteriosclerosis agents, diuretics, enzymes, enzyme inhibitors, antipodagrics, hormones and their inhibitors, cardiac glycosides, immunotherapeutics and cytokines, laxatives, lipid lowerers, migraine agents, mineral substance preparations, otologics, Parkinson's disease agents, thyroid therapeutics, spasmolytics, thrombocyte aggregation inhibitors, vitamins, cytostatics and metastasis inhibitors, phytopharmaceuticals, chemotherapeutics and amino acids.

Examples of suitable active substances are arcabose, beta receptor blockers, non-steroidal antirheumatics, cardiac glycosides, acetylsalicylic acid, virustatics, aclarubicin, acyclovir, cisplatin, actinomycin, alpha and beta sympathomimetics, (omeprazole, allopurinol, alprostadil, prostaglandines, amantadine, ambroxol, amlodipine, methotrexate, s-aminosalicylic acid, amitriptyline, amoxicillin, anastrozole, atenolol, azathioprine, balsalazide, beclomethasone, betahistine, bezafibrate, bicalutamide, diazepam and diazepam derivatives, budesonide, buprenorphine, buprenorphine, methadone, calcium salts, potassium salts, magnesium salts, candesartan, carbamazepine, captopril, cephalosporin, cetirizine, chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid, theophylline and theophylline derivatives, trypsin, cimetidine, clarithromycin, clavulanic acid, clindamycin, clobutinol, clonidine, cotrimoxazole, codeine, caffeine, vitamin D and derivatives of vitamin D, colestyramine, cromoglicic acid, coumarin and coumarin derivatives, cysteine, cytarabine, cyclophosphamide, ciclosporin, cyproterone, dapirazole, desogestrel, desonide, dihydrazaline, diltiazem, ergot alkaloids, dimenhydrinate, dimethylsulfoxide, dimethicone, dipyrindamole, domperidone and domperidone derivatives, dopamine, doxazosin, doxorubicin, doxylamine, dapirazole, benzodiazepines, diclofenac, glycoside antibiotics, desipramine, econazole, ACE inhibitors, enalapril, ephedrine, epinephrine,

epoetin and epoetin derivatives, morphinans, calcium antagonists, irinotecan, modafinil, orlistat, peptide antibiotics, phenytoin, riluzoles, risedronate, sildenafil, topiramate, macrolide antibiotics, estrogen and estrogen derivatives, gestagen and gestagen derivatives, testosterone and testosterone derivatives, androgen and androgen derivatives, ethenzamide, etofenamate, etofibrate, fenofibrate, etofylline, etoposide, faciclovir, famotidine, felodipine, fenofibrate, fentanyl, fenticonazole, gyrase inhibitors, fluconazole, fludarabine, flunarizine, fluorouracil, fluoxetine, flurbiprofen, ibuprofen, flutamide, fluvastatin, follitropin, formoterol, fosfomycin, furosemide, fusidic acid, gallopamil, ganciclovir, gemfibrozil, gentamicin, ginkgo, St. John's wort, glibenclamide, urea derivatives as oral antidiabetics, glucagon, glucosamine and glucosamine derivatives, glutathione, glycerol and glycerol derivatives, hypothalamus hormones, goserelin, gyrase inhibitors, guanethidine, halofantrine, haloperidol, heparin and heparin derivatives, hyaluronic acid, hydralazine, idarubicin, ifosfamide, imipramine, indomethacin, indoramin, insulin, interferons, iodine and iodine derivatives, isoconazole, isoprenaline, glucitol and glucitol derivatives, itraconazole, ketoconazole, ketoprofen, ketotifen, lacidipine, lansoprazole, levodopa, levomethadone, thyroid hormones, liponic acid and liponic acid derivatives, lisinopril, lisuride, lofepramine, lomustine, loperamide, loratadine, maprotiline, mebendazole, mebeverine, meclozine, mefenamic acid, mefloquine, meloxicam, mepindolol, meprobamate, meropenem, mesalazine, mesuximide, metamizole, metformin, methotrexate, methylphenidate, methylprednisolone, metixene, metoclopramide, metoprolol, metronidazole, mianserin, miconazole, minocycline, minoxidil, misoprostol, mitomycin, mizolastin, moexipril, morphine and morphine derivatives, night candle, nalbuphine, naloxone, tilidine, naproxen, narcotine, natamycin, neostigmine, nicergoline, nicethamide, nifedipine, niflumic acid, nimodipine, nimorazole, nimustine, nisoldipine, adrenaline and adrenaline derivatives, norfloxacin, novamine sulfone, noscapine, nystatin, ofloxacin, olanzapine, olsalazine, omeprazole, omoconazole, ondansetron, oxaceprol, oxacillin, oxiconazole, oximetazoline, pantoprazole, paracetamol, paroxetine, penciclovir, oral penicillins, pentazocine, pentifylline, pentoxifylline, perphenazine, pethidine, vegetable extracts, phenazone, pheniramine, barbituric acid derivatives, phenylbutazone, phenytoin, pimozide, pindolol, piperazine, piracetam, pirenzepine, piribedil, piroxicam, pramipexole, pravastatin, prazosin, procaine, promazine, propiverine, propranolol, propyphenazone, prostaglandins, prothionamide, proxyphylline, quetiapine, quinapril, quinaprilate, ramipril, ranitidine, reproterol, reserpine, ribavirin, rifampicin, risperidone, ritonavir, ropinirole, roxatidine, roxithromycin, ruscogenin, rutoside and rutoside derivatives, sabadilla, salbutamol, saletrol, scopalamine, selegiine, sertaconazole, sertindole, sertraline, silicates, simvastatin, sitosterine, sotalol, spaglumic acid, sparfloxacin, spectinomycin, spiramycin, spirapril, spironolactone, stavudine, streptomycin, sucralfate, sufentanil, sulbactam, sulfonamides, sulfasalazine, sulpiride, sultamicillin, sultiame, sumatriptan, suxamethonium chloride, tacrine, tacrolimus, taliolol, tamoxifen, taurolidine, tazarotene, temazepam, teniposide, tenoxicam, terazosin, terbinafine, terbutaline, terfenadine, terlipressin, tertatolol, tetracyclines, tetryzoline, theobromine, theophylline, butizine, thiamazole, phenothiazines, thiotepa, tiagabine, tiapride, propionic acid derivatives, ticlopidine, timolol, tinidazole, tioconazole, tioguanine, tioxolone, tiopramide, tizanidine, tolazoline, tolbutamide, tolcapone, tolnaftate, tolperisone, topotecan, torasemide, antiestrogens, tramadol, tramazoline, trandolapril, tranlycypromine, trapidil, trazodone,

triamcinolone and triamcinolodone derivatives, triamterene, trifluoperidol, trifluridine, trimethoprim, trimipramine, tripeleminamine, triprolidine, trifosfamide, tromantadine, trometamol, tropalpine, troxerutin, tulobuterol, tyramine, tyrothricin, urapidil, ursodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid, valaciclovir, valproic acid, vancomycin, vecuronium chloride, viagra, venlafaxine, verapamil, vidarabine, vigabatrin, viloxazine, vinblastine, vincamine, vincristine, vindesine, vinorelbine, vinpocetine, viquidil, warfarin, xanthinol nicotinate, xipamide, zafirlukast, zalcitabine, zidovudine, zolmitriptane, zolpidem, zopiclone, zotepine and the like.

Examples of especially preferred active substances are analgesics such as tramadol or morphine, agents for treating Colitis ulcerosa or Crohn's disease such as 5-aminosalicylic acid, corticosteroids such as budesonide, proton pump inhibitors such as omeprazole, antivirals such as acyclovir, lipid lowerers such as simvastatin or pravastatin, H<sub>2</sub> blockers such as ranitidine or famotidine, antibiotics such as amoxicillin and/or clavulanic acid and ACE inhibitors such as enalapril or amlodipine.

The active substances can also be used, if desired, in the form of their pharmaceutically acceptable salts or derivatives, and in the case of chiral active substances both optically active isomers and racemates or diastereoisomeric mixtures can be used. The compositions according to the invention may also contain two or more active pharmaceutical substances as desired.

## EXAMPLES

### Comparative Example 1: (temperature too high)

Degassing and producing the mixture (compound)

3.25 kg of EUDRAGIT®RL 100 granulate and 1.0 kg talcum were weighed into a 10-liter mixing container made of stainless steel and then mixed for 5 minutes on an asymmetric mixer.

The mixture produced was placed onto a model 30.34 twin-screw model extruder (Leistritz Co.) to produce a compound according to the invention. The melting temperature measured was 140°C and the screw speed was 120 rpm. After a length of 50% of the total length of the extruder screw, triethyl citrate was added as a plasticizer through an opening in the cylinder wall via a membrane pump in an amount corresponding to 15% relative to the copolymer. After a mixing zone for the homogenization of the mixture, degassing was performed via a degassing opening in the extruder cylinder. 4 strings were shaped by means of the nozzle at the end of the extruder, drawn off over a cooled plate and cut into granulate. A water content of 0.09 % was determined by means of Karl Fischer titration in the granulate obtained.

### Injection Moulding

The mixture obtained (compound) was fed into the funnel of an injection-moulding machine (Arburg Allrounder 250-125) and moulded bodies were injection-moulded. The following temperatures were set on the injection-

moulding machine: zone 1 (input zone): 70°C, zone 2: 120°C, zone 3: 160°C, zone 4: 160°C, zone 5 (nozzle): 130°C. Injection pressure: 60 bar, dwell pressure: 50 bar, ram pressure: 5 bar. Die temperature: 17°C (cooled).

A 65 x 40 x 1 mm plate was injection-moulded as a moulded body. Plates free of streaks with a perfectly smooth surface were produced. The plates were removed from the mould with no problem and are geometrically stable. There is polymer damage, however, due to the high temperature.

#### Comparative Example 2: (no plasticizer)

##### Degassing

Production was as described in Example 1, but without the addition of triethyl as a plasticizer.

##### Injection Moulding

As described in Example 1. Temperatures of 120°C were set in zone 3 and zone 4. Result: No geometrically moulded and uniform moulded bodies could be produced. This is because the flowability of the polymer EUDRAGIT®RL 100 is too low.

#### Example 3 (according to the invention)

##### Degassing and production of the compound.

Production is as in Example 1.

##### Injection Moulding

The mixture obtained (compound) was placed into the funnel of an injection-moulding machine (Arburg Allrounder 250-125) and moulded bodies were injection-moulded. Temperatures of 120°C were set in zone 3 and zone 4 of the injection-moulding machine, however. A plate 65 x 40 x 1 mm was injection-moulded as a moulded body.

Plates free of streaks with a perfectly smooth surface were produced. The plates were removed from the mould without problem and were geometrically stable.

The alkali value was determined on the moulded bodies obtained. The alkali value is defined like the acid value. It indicates how many milligrams of potassium hydroxide (KOH) are equivalent to the basic groups in 1 g of polymer. It is determined by potentiometric titration in accordance with Ph. Eur. 2.2.20, "Potentiometric Titration" or USP 541. As an initial weight, an amount is used that corresponds to 1 g of EUDRAGIT®RL 100 dissolved in a mixture made up of 96 ml of glacial acetic acid and 4 ml of purified water, and titrated with 0.1 N perchloric acid against mercury(II)acetate (addition of 5 ml of a 5% solution in glacial acetic acid).

An alkali value (mg KOH per g of polymer) of 23.1 was obtained as a result. Compared to an EUDRAGIT®RL 100 polymer that is not thermally stressed by injection-moulding, a good result was shown with an alkali value of 22.9.

#### Comparative Example 4:(no anti-adhesive agent or parting agent)

##### Degassing and production of the compound

10 kg of EUDRAGIT®RL 100 per hour were metered into the input zone of the twin-screw extruder via a gravimetric dosing unit. The granulate was drawn into the extruder at a screw speed of 120 rpm, and plasticized. The melting temperature set was 140°C.

After a length of 50% of the total length of the twin-screw extruder, there is an opening in the cylinder wall through which triethyl citrate is pumped in by a membrane pump in an amount of 20% relative to the amount of polymer.

After a mixing zone for the homogenization of the mixture, degassing was performed through another opening in the cylinder wall. 4 strings were shaped by means of the nozzle at the end of the extruder, drawn off over a cooled plate and cut into granulate. The granulate obtained was determined by Karl Fischer titration to have a water content of 0.1%.

##### Injection Moulding

The mixture obtained (compound) was placed into the funnel of an injection-moulding machine (Arburg Allrounder 250-125) and moulded bodies were injection-moulded. Temperatures of 140°C were set in zone 3 and zone 4 of the injection-moulding machine. A plate 65 x 40 x 1 mm was injection-moulded as a moulded body.

After two shots, the bodies formed were found to have high adhesiveness and were difficult to release from the mould so that the test had to be stopped.

#### Comparative Example 5 (temperature too high)

##### Degassing and production of the compound

From degassed compound containing EUDRAGIT®RL 100, as in Example 1.

##### Injection Moulding

The mixture obtained (compound) was placed into the funnel of an injection-moulding machine (Arburg Allrounder 250-125) and moulded bodies were injection-moulded. Temperatures of 170°C were set in zone 3 and zone 4 of the injection-moulding machine, however. A plate 65 x 40 x 1 mm was injection-moulded as a moulded body.

Plates free of streaks with a perfectly smooth surface were produced. The plates were removed from the mould without problem and were geometrically stable.

The alkali value of the moulded parts obtained was determined by potentiometry as described in Example 3.

An alkali value (mg KOH per g of polymer) of 22.3 was obtained as a result. For purposes of comparison, a polymer EUDRAGIT®RL 100 was tested that was not thermally stressed by injection-moulding processing. The result was an alkali value of 22.9. The value may well be close to analytical precision, but may point to problems of thermal decomposition above 160°C. At this temperature there could be fairly severe damage, especially, in long-term operation.

#### Example 6 (according to the invention)

##### Degassing and production of the compound

3.25 kg of EUDRAGIT®RL 100 granulate and 1.0 kg talcum were weighed into a 10-liter mixing container made of stainless steel and then mixed for 5 minutes on an asymmetric mixer.

The mixture produced was placed onto a model 30.34 twin-screw model extruder (Leistritz Co.) to produce a compound according to the invention. The melting temperature measured was 140°C and the screw speed was 120 rpm. After a length of 50% of the total length of the extruder screw, triethyl citrate was added as a plasticizer through an opening in the cylinder wall via a membrane pump in an amount corresponding to 20% of the total amount. After a mixing zone for the homogenization of the mixture, degassing was performed via another opening in the cylinder wall. 4 strings were shaped by means of the nozzle at the end of the extruder, drawn off over a cooled plate and cut into granulate. A water content of under 0.1% was determined by means of Karl Fischer titration in the granulate obtained.

#### Injection Moulding

The mixture obtained (compound) was fed into the funnel of an injection-moulding machine (Arburg Allrounder 250-125) and moulded bodies were injection-moulded. Temperatures of 140°C were set in zone 3 and zone 4 of the injection-moulding machine, however. A 65 x 40 x 1 mm plate was injection-moulded as a moulded body.

Plates free of streaks with a perfectly smooth surface were produced. The plates were removed from the mould with no problem and were geometrically stable.

#### Example 7 (according to the invention)

##### Degassing and production of the compound

3.25 kg of EUDRAGIT®RL 100 granulate, 3.25 kg EUDRAGIT®RS 100 granulate and 0.03 kg stearic acid were weighed into a 10-liter mixing container made of stainless steel and then mixed for 5 minutes on an asymmetric mixer.

The mixture produced was placed onto a model 30.34 twin-screw model extruder (Leistritz Co.) to produce a compound according to the invention. The melting temperature set was 140°C and the screw speed was 120 rpm. After a length of 50% of the total length of the extruder screw, triethyl citrate was added as a plasticizer through an opening in the cylinder wall via a membrane pump in an

amount corresponding to 10% of the total amount. After a mixing zone for the homogenization of the mixture, degassing was performed via another opening in the cylinder wall. 4 strings were shaped by means of the nozzle at the end of the extruder, drawn off over a cooled plate and cut into granulate. A water content of 0.15% was determined by means of Karl Fischer titration in the granulate obtained.

#### Injection Moulding

The mixture obtained (compound) was fed into the funnel of an injection-moulding machine (Arburg Allrounder 250-125) and moulded bodies were injection-moulded. Temperatures of 140°C were set in zone 3 and zone 4 of the injection-moulding machine. A 65 x 40 x 1 mm plate was injection-moulded as a moulded body.

Plates free of streaks with a perfectly smooth surface were produced. The plates were removed from the mould with no problem and were geometrically stable.

#### Example 8 (according to the invention)

##### Degassing and production of the compound

3.25 kg of EUDRAGIT®RL 100 granulate and 0.01 kg stearic acid were weighed into a 10-liter mixing container made of stainless steel and then mixed for 5 minutes on an asymmetric mixer.

The mixture produced was placed onto a model 30.34 twin-screw model extruder (Leistritz Co.) to produce a compound according to the invention. The melting temperature set was 140°C and the screw speed was 120 rpm. After a length of 50% of the total length of the extruder screw, triethyl citrate was added as a plasticizer through an opening in the cylinder wall via a membrane pump in an amount corresponding to 12.5% of the total amount. After a mixing zone for the homogenization of the mixture, degassing was performed via another opening in the cylinder wall. 4 strings were shaped by means of the nozzle at the end of the extruder, drawn off over a cooled plate and cut into granulate. A water content of 0.13% was determined by means of Karl Fischer titration in the granulate obtained.

#### Injection Moulding

The mixture obtained (compound) was fed into the funnel of an injection-moulding machine (Arburg Allrounder 250-125) and moulded bodies were injection-moulded. Temperatures of 140°C were set in zone 3 and zone 4 of the injection-moulding machine. A 65 x 40 x 1 mm plate was injection-moulded as a moulded body.

Plates free of streaks with a perfectly smooth surface were produced. The plates were removed from the mould with no problem and were geometrically stable.



#### Example 9 (according to the invention)

##### Degassing and production of the compound

3.25 kg EUDRAGIT®RS 100 granulate and 0.003 kg stearic acid were weighed into a 10-liter mixing container made of stainless steel and then mixed for 5 minutes on an asymmetric mixer.

The mixture produced was placed onto a model 30.34 twin-screw model extruder (Leistritz Co.) to produce a compound according to the invention. The melting temperature set was 140°C and the screw speed was 120 rpm. After a length of 50% of the total length of the extruder screw, triethyl citrate was added as a plasticizer through an opening in the cylinder wall via a membrane pump in an amount corresponding to 10% of the total amount. After a mixing zone for the homogenization of the mixture, degassing was performed via another opening in the cylinder wall. 4 strings were shaped by means of the nozzle at the end of the extruder, drawn off over a cooled plate and cut into granulate. A water content of 0.04% was determined by means of Karl Fischer titration in the granulate obtained.

##### Injection Moulding

The mixture obtained (compound) was fed into the funnel of an injection-moulding machine (Arburg Allrounder 250-125) and moulded bodies were injection-moulded. Temperatures of 140°C were set in zone 3 and zone 4 of the injection-moulding machine. A 65 x 40 x 1 mm plate was injection-moulded as a moulded body.

Plates free of streaks with a perfectly smooth surface were produced. The plates were removed from the mould with no problem and were geometrically stable.

## CLAIMS

1. Method for producing moulded bodies by means of injection moulding with the steps
  - a) Melting and mixing a (meth)acrylate copolymer composed of 85 to 98 wt.% of radically polymerized C1 to C4 alkylesters of acrylic or methacrylic acid and 15 to 2 wt.% of (meth)acrylate monomers with a quaternary ammonium group in the alkyl radical, with 10 to 25 wt.% of a plasticizer, and 10 to 50 wt.% of an anti-adhesive agent and/or 0.1 to 3 wt.% of a parting agent and optionally other pharmaceutically standard additives or adjuvants and/or one or more active pharmaceutical ingredients,
  - b) degassing the mixture at temperatures of at least 120°C, whereby the content of low-boiling constituents is reduced to, at the highest, 0.5 wt.% with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120°C, and
  - c) injecting the degassed mixture at a temperature of 80 to 160°C into the mould of an injection-moulding unit and removing the moulded body obtained from the mould.
2. Method according to Claim 1, characterized in that the degassing step b) is performed by extrusion drying in an extruder with a degassing zone or by degassing in an injection-moulding unit with a preliminary degassing opening.
3. Injection-moulded moulded bodies that can be produced with the method according to Claim 1 or 2.
4. Moulded body according to Claim 3, characterized in that it has an ISO 179 impact strength of at least 15 KJ/m<sup>2</sup>.
5. Moulded body according to Claim 3, characterized in that one or more active pharmaceutical substances are directly contained or are enclosed in the moulded body.
6. Moulded body according to Claim 5, characterized in that it is a capsule in which one or more active pharmaceutical substances are contained.
7. Moulded body according to one or more of Claims 3 through 6, characterized in that the moulded body is a constituent of a larger medicinal form or is contained therein.
8. Moulded body according to one or more of Claim 3 through 7, characterized in that one or more active pharmaceutical substances that are directly contained or are enclosed in the moulded body can be released in the animal or human gastrointestinal tract.

9. Moulded body according to one or more of Claims 3 through 8, characterized in that the active pharmaceutical substance acetylsalicylic acid, ranitidine, simvastatin, enalapril, fluoxetine, amlodipine, amoxicillin, sertaline, nifedipine, ciprofloxacin, acyclovir, lovastatin, epoetin, paroxetine, captopril, nabumetone, granisetron, cimetidine, ticarcillin, triamterene, hydrochlorothiazide, verapamil, paracetamol, morphine derivatives, topotecan or the pharmaceutically used salts is directly contained or enclosed in the moulded body.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/098625 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: B29C 45/00,  
47/76 // B29K 33:00

Hauptstrasse 20, 64665 Alsbach (DE). SCHIKOWSKY,  
Hartmut [DE/DE]; Karlstrasse 1, 64283 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05041

(74) Anwalt: GOTTSCHALK, Michael; Röhm GmbH & Co.  
KG, IP Management, Patente, Kirschenallee, 64293 Darm-  
stadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. Mai 2002 (08.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 27 134.4 5. Juni 2001 (05.06.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee,  
64293 Darmstadt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich  
[DE/DE]; Hündelstrasse 40, 64291 Darmstadt  
(DE). BECKERT, Thomas [DE/DE]; Carlo-Mieren-  
dorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE). ASSMUS,  
Manfred [DE/DE]; Erbsengasse 9, 64404 Bickenbach  
(DE). HÖSS, Werner [DE/DE]; Hohebergstrasse 43,  
63150 Heusenstamm (DE). FUCHS, Wolfgang [—/DE];

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INJECTION MOULDING MOULDED BODIES CONSISTING OF (METH)ACRYLATE COPOLY-  
MERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM SPRITZGIESSEN VON FORMKÖRPERN AUS (METH)ACRYLAT-COPOLYMEREN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing moulded bodies by means of injection moulding, comprising the following steps: a) a (meth)acrylate copolymer, consisting of between 85 and 98 wt. % of radically polymerised C1 to C4 alkyl esters of the acrylic or methacrylic acid and between 15 and 2 wt. % of (meth)acrylate monomers having a quaternary ammonium group in the alkyl radical, is melted and mixed with between 10 and 25 wt. % of a plasticizer, between 10 and 50 wt. % of an anti-adhesive agent, and/or between 0.1 and 3 wt. % of a parting agent, and optionally other pharmaceutically standard additives or auxiliary agents and/or a pharmaceutical active ingredient; b) the mixture is degassed at temperatures of at least 120 °C, whereby the content of low-boiling constituents is reduced to, at the highest, 0.5 wt. %, with a steam pressure of at least 1.9 bar at 120 °C; and c) the degassed mixture is injected at a temperature of between 80 and 160 °C in the mould of an injection moulding unit and the moulded body obtained is removed from the mould.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguss mit den Verfahrensschritten a) Aufschmelzen und Mischen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1-bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, mit 10 bis 25 Gew.-% eines Weichmachers, sowie 10 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels und/oder 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels und gegebenenfalls weiteren pharmazeutischen üblichen Additiven oder Hilfsstoffen und/oder einem pharmazeutischen Wirkstoff, b) Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird und c) Einspritzen der entgasen Mischung bei einer Temperatur von 80 bis 160 °C in die Form einer Spritzgussanlage und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

WO 02/098625 A1



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

## VERFAHREN ZUM SPRITZGIESSEN VON FORMKÖRPERN AUS (METH)ACRYLAT-COPOLYMEREN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß, die Formkörper selbst.

#### Stand der Technik

(Meth)acrylat-Copolymere, die Monomere mit quaternäre Ammoniumgruppen, z. B. Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid, enthalten und deren Verwendung für retardierende Arzneimittelüberzüge sind seit langem bekannt (z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751). Die Verarbeitung erfolgt in organischer Lösung oder als wäßrige Dispersion z. B. durch Sprühen auf Arzneimittelkerne oder auch ohne Lösungsmittel in Gegenwart von Fließmitteln durch Aufbringen in der Schmelze (s. EP-A 0 727 205).

EP 0 704 207 A2 beschreibt thermoplastische Kunststoffe für darmsaftlösliche Arzneimithüllungen. Es handelt sich dabei um Mischpolymerisate aus 16 bis 40 Gew.-% Acryl- oder Methacrylsäure, 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure.

Im Beispiel werden entsprechende Mischpolymerisate bei 160 °C aufgeschmolzen und nach Zugabe von 6 Gew.-% Glycerinmonostearat gemischt. Die Mischung wird gebrochen und zu einem Pulver vermahlen. Das Pulver wird in die Vorkammer eines Spritzgußwerkzeugs gefüllt und bei 170 °C unter einem Druck von 150 bar durch eine 0,5 mm weite Öffnung in den Formhohlraum gespritzt. Nach Abkühlung erhält man blasenfreie, leicht opake, dünnwandige Arzneimittelkapseln. Besondere Maßnahmen zur Entfernung

niedrig siedender Bestandteile unmittelbar vor der Spritzgußverarbeitung sind nicht offenbart.

#### Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, ein Verfahren bereitzustellen, daß es erlaubt, die bekannten (Meth)acrylat-Copolymere, die Monomere mit quaternäre Ammoniumgruppen enthalten im Spritzgußverfahren zu verarbeiten. Auf diese Weise sollen Formkörper erhalten werden, die retardierende Eigenschaften aufweisen und hohen mechanischen Anforderungen genügen und daher z. B. als Kapseln (Steckkapseln), die als Behältnisse für pelletierte pharmazeutische Wirkstoffe dienen, verwendet werden können.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein

Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

- a) Aufschmelzen und Mischen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, mit 10 bis 25 Gew.-% eines Weichmachers, sowie 10 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittel und/oder 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffen und/oder einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen,

- b) Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird und
- c) Einspritzen der entgasten Mischung bei einer Temperatur von 80 bis 160 °C in die Form einer Spritzgußanlage und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahren sind neue spritzgegossene Formkörper erhältlich, die hohen mechanischen Anforderungen genügen.

#### Ausführung der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß gliedert sich in die Verfahrensschritte a), b) und c).

#### Verfahrensschritt a)

Aufschmelzen und Mischen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, mit 10 bis 25 Gew.-% eines Weichmachers, sowie 10 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittel und/oder 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffen und/oder einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen,



Die Angaben in Gew.-% beziehen sich dabei jeweils auf das (Meth)acrylat-Copolymer. Das Aufschmelzen des (Meth)acrylat-Copolymeren, das in Granulat- oder Pulverform vorliegt, erfolgt bevorzugt in einem Extruder bei einer Temperatur von etwa 70 bis 140 °C. Dabei können Trockenstellmittel und/oder Trennmittel und der Weichmacher gleichzeitig oder nacheinander in beliebiger Reihenfolge eingearbeitet werden. Dies gilt auch für gegebenenfalls enthaltene weiteren pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe oder Additive und den gegebenenfalls enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff.

#### Das (Meth)acrylat-Copolymer

Entsprechende (Meth)acrylat-Copolymere sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzügen geeignet sind. Als mögliches Herstellungsverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomergemisch gelösten radikalbildenden Initiators zu nennen. Ebenso kann das Polymerisat auch mittels Lösungs- oder Fällungspolymerisation hergestellt werden. Das Polymerisat kann auf diese Weise in Form eines feinen Pulvers erhalten werden, was bei der Substanzpolymerisation durch Mahlen, bei Lösungs- und Fällungspolymerisation z. B. durch Sprühtrocknung erreichbar ist.

Das (Meth)acrylat-Copolymer, setzt sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammen.

Bevorzugte C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

Als (Meth)acrylat Monomer mit quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

Ein entsprechendes Copolymer, kann z. B. aus 50 - 70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 40 Gew.-% Ethylacrylat und 7 - 2 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (Typ EUDRAGIT® RS).

Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid (Typ EUDRAGIT® RL).

### Mischungen

Das Meth)acrylat-Copolymer liegt in Mischung mit einem Weichmacher und entweder einem Trockenstellmittel und/oder einem Trennmittel vor. Es können zusätzlich in an sich bekannter Weise können weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe und/oder ein pharmazeutischer Wirkstoff enthalten sein.

Der Zusatz von Weichmacher bewirkt eine geringere Sprödigkeit der Formkörper. Dadurch reduziert sich der Anteil gebrochener Formkörper nach Entformung. Ohne Weichmacher liegt der Anteil einwandfrei entnommener Formkörper bei den meisten Mischungen in der Regel bei in etwa 85 %. Mit Weichmacherzusatz kann der Anteil an Entformungsbruch reduziert werden, so daß die Ausbeuten insgesamt meist auf 95 bis 100 % gesteigert werden können.

Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phtalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Die Einsatzmengen liegen zwischen 10 und 25, bevorzugt 12 bis 22, besonders bevorzugt 12 bis 18 Gew.-% .-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

### Trockenstellmittel (Antihafmittel):

Trockenstellmittel können in der Mischung alleine oder zusammen mit Trennmitteln vorliegen. Trockenstellmittel in der Mischung haben folgende Eigenschaften: Sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser

Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten. Trockenstellmittel (Antihafmittel) können in einer Menge können in einer Menge von 1 bis 50, bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% bezogen auf das Copolymere hinzugefügt werden.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

#### Trennmittel (Formtrennmittel)

Trennmittel (Formtrennmittel) können in der Mischung alleine oder zusammen mit Trockenstellmitteln vorliegen. Trennmittel (Formtrennmittel) müssen in einer Menge können in einer Menge von 0,1 bis 3, bevorzugt 0,2 bis 2,5 Gew.-% bezogen auf das Copolymere hinzugefügt werden.

Im Gegensatz zu Trockenstellmitteln haben Formtrennmittel die Eigenschaft, die Klebkraft zwischen dem Formteilen und der Werkzeugoberfläche, in dem das Formteil hergestellt wird, zu reduzieren. Dadurch wird es möglich, Formteile herzustellen, die nicht zerbrochen und geometrisch nicht deformiert sind. Formtrennmittel sind meist teilverträglich oder unverträglich mit den Polymeren, in denen sie besonders wirksam sind. Durch die Teil- bzw. Unverträglichkeit tritt beim Einspritzen der Schmelze in den Formhohlraum eine Migration in die Grenzfläche des Überganges zwischen Werkzeugwandung und Formteil auf.

Damit Formtrennmittel besonders vorteilhaft migrieren können, soll der Schmelzpunkt des Formtrennmittels 20°C bis 100°C unterhalb der Verarbeitungstemperatur des Polymeren liegen.

Beispiele für Trennmittel (Formtrennmittel) sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat,

Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Stearinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

#### Additive oder Hilfsstoffe

Die Mischung kann 0 bis 100 Gew.-% von in der pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann..

Als weitere Hilfsstoffe im Sinne der Erfindung sind z. B. auch Polymere zu verstehen. Die Mischung kann 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren bezogen auf auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Zur Steuerung der Wirkstoffabgabe kann es im Einzelfall vorteilhaft sein, weitere Polymere zuzumischen. Der Anteil weiterer Polymere an der Mischung beträgt jedoch nicht mehr als 20 Gew.-%, bevorzugt höchstens 10 Gew.-%, insbesondere 0 - 5 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere, beträgt.

Beispiele für solche weiteren Polymere sind: Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, kationische (Meth)acrylat-Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und 2-Dimethylaminoethylmethacrylat (EUDRAGIT® E100), Carboxymethylcellulose-Salze, Hydroxypropylcellulose (HPMC), neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat (Trockensubstanz aus EUDRAGIT® NE 30 D), Copolymere aus Methylmethacrylat und Butylmethacrylat (PLASTOID® B).

Geeignet sind auch anionische (Meth)acrylat-Copolymere, die zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure bestehen und bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

Geeignet sind z. B. neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® NE).

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

#### Pharmazeutischer Wirkstoff

Die Mischung kann 0 bis 200 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer Wirkstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Es sollen dabei solche pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt werden, die sich bei Verarbeitungstemperatur nicht zersetzen.

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe (pharmazeutischer Wirkstoffe) sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Erfindungsgemäß können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, die die gewünschte therapeutische Wirkung im Sinne der obigen Definition erfüllen und eine ausreichende Stabilität sowie Penetrationsfähigkeit durch die Haut besitzen.

Wichtige Beispiele (Gruppen und Einzelsubstanzen) ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende:

Analgetika,  
Antiallergika, Antiarrhythmika

Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote,  
Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika,  
Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika,  
Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer,  
Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna),  
Dermatika, Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und  
Transportproteine,  
Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel,  
Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker,  
Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren,  
Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe,  
Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine,  
Wundbehandlungsmittel, Zytostatika.

#### Verfahrensschritt b)

Das (Meth)acrylat-Copolymer weist vor der Verarbeitung praktisch immer einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C von über 1 Gew.-%, meist um die 2 Gew.-%, auf. Bei den niedrigsiedenden Bestandteilen handelt es sich in der Hauptsache um Wasser, das aus der Luftfeuchtigkeit angezogen wird.

Der Verfahrensschritt b) betrifft das Entgasen der Mischung aus Verfahrensschritt a) bei Temperaturen von mindestens 120 °C, bevorzugt 125 bis 155 °C, besonders bevorzugt 130 bis 140 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5, bevorzugt höchstens 0,2 Gew.-%, besonders bevorzugt höchstens 0,1 Gew.-% gesenkt wird. Dadurch kann vermieden



werden, daß es während des Spritzgußvorganges in Verfahrensschritt c) zu einer unerwünschten plötzlichen Entgasung kommt, die zu Blasenbildung oder einem Aufschäumen innerhalb des entstehenden Formkörpers führen würde, der dann unbrauchbar wäre.

Da das (Meth)acrylat-Copolymeren eine Glas temperatur im Bereich von 50 °C aufweist, können niedrigsiedende Bestandteile nicht durch einfaches Trocknen bei erhöhter Temperatur entfernt werden, das das Copolymer dabei in ungewünschter Weise versintern oder verfilmen würde.

Deshalb wird der Entgasungsschritt b) bevorzugt durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone oder durch Entgasen in einer Spritzgußanlage mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung erfolgt. Bei der durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone wird das entgaste Extrudat unmittelbar in die Spritzgußmaschine, bzw in die Spritzgußform eingeleitet. Beim Entgasen in einer Spritzgußanlage mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung erfolgt die Entgasung in einer Vorkammer vor dem Einspressen der Kunststoffschmelze in die Spritzgußform.

Die Mischung kann entweder unmittelbar in Schmelzform einer Spritzgußanlage zugeführt werden oder bevorzugt zunächst abgekühlt und granuliert werden. Die Lagerung des Granulats sollte unter Bedingungen erfolgen, die eine erneute Wasseraufnahme gering halten, also z. B. nur kurzzeitig und/oder unter trockenen Lagerbedingungen.

Verfahrensschritt c)

Einspritzen der entgasten Mischung bei einer Temperatur von 80 bis 160 °C, bevorzugt 90 bis 150 °C, besonders bevorzugt 115 bis 145 °C in die Form einer Spritzgußanlage und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form. Die Temperaturangabe bezeichnet die maximal erreichte Temperatur in der heißesten Zone der verwendeten Spritzgußanlage.

Die thermoplastische Verarbeitung erfolgt in an sich bekannter Weise mittels einer Spritzgußmaschine bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 160 °C, insbesondere zwischen 100 °C und 150 °C und bei Drücken von 60 bis 400 bar, bevorzugt 80 bar bis 120 bar.

Die Formtemperatur liegt bei Glastemperaturen der eingesetzten (Meth)acrylat-Copolymeren in Bereich von z. B. 40°C bis 60°C entsprechend niedriger z. B. bei höchstens 30 oder höchstens 20 °C, so daß die vorliegende Mischung bereits nach kurzer Zeit nach dem Einspritzvorgang in der Form erstarrt und der fertige Formkörper entnommen bzw. entformt werden kann.

Die Formkörper können aus der Formhöhlung des Spritzgießwerkzeuges ohne Bruch entformt werden und weisen eine gleichmäßige, kompakte einwandfreie Oberfläche auf. Der Formkörper zeichnet sich durch mechanische Belastbarkeit bzw. Elastizität und Bruchfestigkeit aus.

Er weist insbesondere eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 gemessen an Probekörpern von mindestens 15 KJ/m<sup>2</sup>, bevorzugt von mindestens 18 KJ/m<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von mindestens 20 KJ/m<sup>2</sup> auf.

Die Wärmeformbeständigkeit VST (A10), gemessen an Probekörpern nach ISO 306 liegt in etwa zwischen 30°C und 60°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Formkörper können z. B. die Form einer Kapsel, den Teil einer Kapsel, z. B. einer Kapselhälfte, oder einer Steckkapsel aufweisen, die als Behältnis für einen pharmazeutischen Wirkstoff dient. Es können z. B. in Bindemitteln enthaltene Wirkstoffe in Form von Pellets eingefüllt werden und hiernach werden die beiden Kapselteile durch Kleben, Verschweißen durch Laser, Ultraschall bzw. Mikrowellen oder mittels Schnappverbindung zusammengefügt.

Nach diesem Verfahren können erfindungsgemäß auch Kapseln aus unterschiedlichem Material (z.B. Gelatine, anhydrolysierte Stärke, HPMC oder andere Methacrylate) miteinander kombiniert werden. Der Formkörper kann somit auch Teil einer Dosiereinheit sein.

Auch andere Formen, wie Tabletten- oder Linsengeometrien sind möglich. Hierbei enthält der Compound, der für das Spritzgießen zum Einsatz kommt bereits den pharmazeutischen Wirkstoff. In der endgültigen Form liegt der Wirkstoff möglichst gleichmäßig verteilt in kristalliner (Solid Dispersion) oder gelöst amorpher Form (Solid Solution) vor.

#### Formkörper

Aufgrund des Verfahrensschrittes b) weisen, die im Verfahrensschritt c) erhaltenen spritzgegossenen Formkörper zumindest unmittelbar nach Herstellung einen sehr niedrigen Wassergehalt auf. Der nach der Methode „Karl Fischer“ an Probekörpern meßbare Wassergehalt liegt im Bereich kleiner 0,5 Gew.-%. Spätere Änderungen in Wassergehalt, etwa durch längere Lagerung der Formkörper in feuchter Atmosphäre, sind für die Erfindung nicht mehr von Relevanz, da ein niedriger Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C, womit in erster Linie Wasser bezeichnet werden soll, hauptsächlich für die störungsfreie Ausführung des Verfahrensschritts c) erforderlich ist.

Ein Maß für die Qualität des erhaltenen Formkörpers ist die sogenannte Alkalizahl. Die Alkalizahl ist ähnlich wie die Säurezahl definiert. Sie gibt an, wieviel mg Kaliumhydroxid (KOH) den basischen Gruppen in 1 g Polymer äquivalent sind. Sie wird bestimmt durch potentiometrische Titration entsprechend Ph.Eur.2.2.20 „Potentiometric Titration“ oder USP<541>. Als Einwaage wird eine Menge genommen, die 1 g eines Copolymeren mit 10 Gew.-% Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid entspricht, in einer Mischung aus 96 ml Eisessig und 4 ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,1 N Perchlorsäure gegen Quecksilber(II)acetat (Zusatz von 5 ml einer 5%igen Lösung in Eisessig) titriert. Bei thermischer Schädigung des Polymeren in der Mischung sinkt die Alkalizahl im Vergleich zum einer nicht thermisch belasteten Mischung.

Unterschiede in der Alkalizahl von mehr als 0,5 können bereits thermische Schädigungen andeuten. Bei solch einer Schädigung ist zu befürchten, daß die retardierenden Eigenschaften in unakzeptabler Weise verändert sind.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sind spritzgegossene Formkörper erhältlich, die einen pharmazeutischen Wirkstoff unmittelbar enthalten können oder die z. B. in Form einer Kapsel einen später eingefüllten pharmazeutischen Wirkstoff umschließen können.

Beispiele für zum Einfüllen in die Formkörper (Kapseln) oder auch für die Einarbeitung in die Formkörper geeignete Wirkstoffe sind: Acetylsalicylsäure, Ranitidin, Simvastatin, Enalapril, Fluoxetin, Amlodipin, Amoxicillin, Sertalin, Nifedipin, Ciprofloxacin, Acyclovir, Lovastatin, Epoetin, Paroxetin, Captopril, Nabumeton, Granisetron, Cimetidin, Ticarcillin, Triamteren, Hydrochlorothiazid, Verapamil, Paracetamol, Morphinderivate, Topotecan oder der pharmazeutisch verwendeten Salze.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe, die vorzugsweise im Darm und/oder Colon freigesetzt werden sollen, und insbesondere solcher, die mit Vorteil in retardierter Form verabreicht werden können, wie Antidiabetika, Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika, Antihypotonika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Tranquilizer, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Glucocorticoide, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Antiallergika, Antibiotika, Antiepileptika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antitussiva, Arteriosklerosemittel, Diuretika, Enzyme, Enzyminhibitoren, Gichtmittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Herzglykoside, Immuntherapeutika und Zytokine, Laxantien, Lipidsenker, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Otologika, Parkinsonmittel, Schilddrüsentherapeutika, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamine, Zytostatika und Metastasenhemmer, Phytopharmaka, Chemotherapeutika und Aminosäuren.

Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Betarezeptorenblocker, Nichtsteroidale Antirheumatika, Herzglykoside, Acetylsalicylsäure, Virustatika, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, alpha- und beta-Sympathomimetika, (D)meprazol, Allopurinol, Alprostadil, Prostaglandine, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Methotrexat, S-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amoxicillin, Anastrozol, Atenolol, Azathioprin, Balsalazid, Beclomethason, Betahistin, Bezafibrat, Bicalutamid, Diazepam und Diazepamderivate, Budesonid, Buxefamac, Buprenorphin, Methadon, Calciumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze, Candesartan, Carbamazepin, Captopril, Cefalosporine, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin und Theophyllinderivate,

Trypsine, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Cotrimoxazol, Codein, Coffein, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desogestrel, Desonid, Dihydralazin, Diltiazem, Mutterkornalkaloide, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipyridarnoi, Domperidon und Domperidanderivate, Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Dapiprazol, Benzodiazepine, Diclofenac, Glykosidantibiotika, Desipramin, Econazol, ACE-Hemmer, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Morphinane, Calciumantagonisten, Irinotecan, Modafinil, Orlistat, Peptidantibiotika, Phenytoin, Riluzole, Risedronat, Sildenafil, Topiramat, Makrolidantibiotika, Estrogen und Estrogenderivate, Gestagen und Gestagenderivate, Testosteron und Testosteronderivate, Androgen und Androgenderivate, Ethenzamid, Etofenamat, Etofibrat, Fenofibrat, Etofyllin, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Gyrase-hemmer, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Furosemid, Fusidinsäure, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo, Johanniskraut, Glibenclamid, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glucagon, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Halofantrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Salicylate, Hydroxyzin, Idarubicin, Ifosfamid, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone,

Jod und Jodderivate, Isoconazol, Isoprenalin, Glucitol und Glucitolclycerate, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Levodopa, Levomethadon, Schilddrüsenhormone, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepramin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methotrexat, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Moexipril, Morphin und Morphinderivate, Nachtkerze, Nalbuphin, Naloxon, Tilidin, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nisoldipin, Adrenalin und Adrenalinderivate, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Barbitursäurederivate, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piriðedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salmeterol, Scopolamin, Selegilin,

Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam, Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Taliolol, Tamoxifen, Taurolidin, Tazaroten, Temazepam, Teniposid, Tenoxicam, Terazolin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Tertipressin, Tertatolol, Tetracycline, Tetryzolin, Theobromin, Theophyllin, Butizin, Thiamazol, Phenothiazine, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propionsaurederivate, Ticlopidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiropramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topotecan, Torasemid, Antiöstrogene, Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Trepidil, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin, Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropolpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Chenodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vecuroniumchlorid, Viagra, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Warfarin, Xantinolnicotinat, Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zidovudin, Zolmitriptan, Zolpidem, Zopiclon, Zotepin und dergleichen.

Beispiele besonders bevorzugter Wirkstoffe sind Analgetika, wie Tramadol oder Morphin, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, wie 5-Aminosalicylsäure, Corticosteroide, wie Budesonid, Protonenpumpen-Inhibitoren, wie Omeprazol, Virusstatika, wie Acyclovir, Lipidsenker, wie Simvastatin oder Pravastatin, H<sub>2</sub>-Blocker, wie



Ranitidin oder Famotidin, Antibiotika, wie Amoxicillin und/oder Clavulansäure, und ACE-Hemmer, wie Enalapril oder Amlodipin.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

## BEISPIELE

### Vergleichsbeispiel 1: (Temperatur zu hoch)

Entgasung und Herstellung der Mischung (Compound)

In einen 10l Mischbehälter aus Edelstahl werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RL 100 und 1,0 kg Talkum eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die gemessene Schmelzetemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 1/min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 15 % bezogen auf das Copolymer entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine Entgasungs-Öffnung im Extruderzylinder. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4 Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,09 Gew.-% bestimmt.

### Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden folgende Temperaturen eingestellt: Zone 1 (Einzugszone): 70°C, Zone 2: 120°C, Zone 3: 160°C, Zone 4: 160°C, Zone 5 (Düse): 130°C. Einspritzdruck: 60 bar, Nachdruck: 50 bar, Staudruck: 5 bar. Werkzeugtemperatur: 17°C (gekühlt)

Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen. Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil. Wegen der hohen Temperatur ist jedoch mit Schädigung des Polymeren zu rechnen.

#### Vergleichsbeispiel 2: (Kein Weichmacher)

##### Entgasung

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 1, jedoch ohne Zugabe von Triethylcitrat als Weichmacher.

##### Spritzguss

Erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben. In Zone 3 und Zone 4 wurden Temperaturen von 120°C eingestellt.

Ergebnis: Es konnten keine geometrisch ausgeformten und gleichmäßigen Formkörper hergestellt werden. Die Ursache ist in der zu geringeren Fließfähigkeit des Polymer EUDRAGIT® RL 100.

#### Beispiel 3 (erfindungsgemäß)

##### Entgasung und Herstellung des Compounds

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 1.

##### Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 120°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

An den erhaltenen Formkörpern wurde die Alkalizahl bestimmt. Die Alkalizahl ist ähnlich wie die Säurezahl definiert. Sie gibt an, wieviel mg Kaliumhydroxid (KOH) den basischen Gruppen in 1 g Polymer äquivalent sind. Sie wird bestimmt durch potentiometrische Titration entsprechend Ph.Eur.2.2.20 „Potentiometric Titration“ oder USP<541>. Als Einwaage wird eine Menge genommen, die 1 g EUDRAGIT® RL 100 entspricht, in einer Mischung aus 96 ml Eisessig und 4 ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,1 N Perchlorsäure gegen Quecksilber(II)acetat (Zusatz von 5 ml einer 5%igen Lösung in Eisessig) titriert.

Als Ergebnis wurde eine Alkalizahl (mg KOH/g Polymer) von 23.1 erhalten. Im Vergleich einem nicht durch Spritzgießverarbeitung thermisch belasteten Polymer EUDRAGIT® RL 100 zeigt sich ein vergleichbar gutes Ergebnis mit einer Alkalizahl von 22.9.

#### Vergleichsbeispiel 4: (kein Trockenstellmittel oder Formtrennmittel)

Entgasung und Herstellung des Compounds

Über eine gravimetrische Dosiereinrichtung wurde in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders 10 kg EUDRAGIT® RL 100 pro h zudosiert. Mit einer Schneckendrehzahl von 120 U/min wurde das Granulat in den Extruder eingezogen und plastifiziert. Die eingestellte Schmelzetemperatur betrug 140°C.

Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge des Doppelschneckenextruders ist in der Zylinderwandung eine Öffnung eingebracht, über die mittels einer

Membranpumpe Triethylcitrat in einer Menge von 20% bezogen auf die Polymermenge zugepumpt wird.

Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine weitere Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4 Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,1% bestimmt.

#### Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen. Schon nach zwei Schüssen stellte man erhöhte Klebrigkeit der Formlinge fest mit erschwelter Trennung aus der Form fest, so dass der Versuch abgebrochen werden musste.

#### Vergleichsbeispiel 5 (Temperatur zu hoch)

Entgasung und Herstellung des Compounds

Aus EUDRAGIT® RL 100-haltigen, entgasten Compound gemäß Beispiel 1.

#### Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4

jedoch Temperaturen von 170°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich Problemlos entformen und sind geometriestabil.

An den erhaltenen Formteilen wird nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode mittels Potentiometrie die Alkalizahl bestimmt.

Als Ergebnis wurde eine Alkalizahl (mg KOH/g Polymer) von 22,3 erhalten. Zu Vergleichszwecke wurde ein nicht durch Spritzgießverarbeitung thermisch belastetes Polymer EUDRAGIT® RL 100 geprüft. Als Ergebnis wurde eine Alkalizahl von 22.9 erhalten. Der Wert mag zwar dicht an der Analysengenaugkeit liegen, deuten jedoch die Probleme der thermischen Zersetzung oberhalb 160°C an, Insbesondere bei Dauerbetrieb ist auch bei dieser Temperatur mit stärkerer Schädigung zu rechnen

#### Beispiel 6 (erfindungsgemäß)

Entgasung und Herstellung des Compounds

In einen 10l Mischbehälter aus Edelstahl werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RL 100 und 1,0 kg Talkum eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 /min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 20 % der Gesamtmenge entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine weitere Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4

Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt unter 0,1% bestimmt.

#### Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen. Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

#### Beispiel 7 (erfindungsgemäß)

##### Entgasung und Herstellung des Compounds

In einen Edelstahl-Mischer werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RL 100, und 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RS 100 und 0,03 kg Stearinsäure eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 /min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 10 % der Gesamtmenge entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine weitere Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4

Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,15 % bestimmt.

#### Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen. Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

#### Beispiel 8 (erfindungsgemäß)

Entgasung und Herstellung des Compounds

In einen 10l Mischbehälter aus Edelstahl werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RL 100 und 0,01 kg Stearinsäure eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelzetemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 /min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 12,5 % der Gesamtmenge entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine



weitere Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4 Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,13% bestimmt.

#### Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

#### Beispiel 9 (erfindungsgemäß)

##### Entgasung und Herstellung des Compounds

In einen 10l Mischbehälter aus Edelstahl werden 3,25 kg Granulat EUDRAGIT® RS 100 und 0,003 kg Stearinsäure eingewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5 min gemischt.

Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Typ 30.34 (Fa. Leistritz) gegeben, um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen. Die eingestellte Schmelzetemperatur betrug 140°C, die Schneckendrehzahl 120 /min. Nach einer Länge von 50 % der Gesamtlänge der Extruderschnecke wurde durch eine Öffnung in der Zylinderwand Triethylcitrat als Weichmacher über eine Membranpumpe in einer Menge zugegeben, die 10 % der Gesamtmenge entspricht. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung erfolgte die Entgasung über eine weitere

Öffnung in der Zylinderwand. Mittels der Düse am Extruderende wurden 4 Stränge geformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An dem erhaltenen Granulat wurde mittels Karl Fischer Titration ein Wassergehalt von 0,04% bestimmt.

#### Spritzguss

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 250-125) gegeben und Formkörper spritzgegossen. An der Spritzgießmaschine wurden in Zone 3 und Zone 4 jedoch Temperaturen von 140°C eingestellt. Als Formkörper wurde ein Plättchen 65 x 40 x 1mm spritzgegossen.

Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

- a) Aufschmelzen und Mischen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, mit 10 bis 25 Gew.-% eines Weichmachers, sowie 10 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittel und/oder 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffen und/oder einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen,
- b) Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird und
- c) Einspritzen der entgasten Mischung bei einer Temperatur von 80 bis 160 °C in die Form einer Spritzgußanlage und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Entgasungsschritt b) durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone oder durch Entgasen in einer Spritzgußanlage mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung erfolgt.
3. Spritzgegossener Formkörper herstellbar in einem Verfahren nach Anspruch 1 oder 2.
4. Formkörper nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 von mindestens 15 KJ/m<sup>2</sup> aufweist.
5. Formkörper nach Anspruch 3 oder 4 dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe unmittelbar enthalten sind oder im Formkörper eingeschlossen sind.
6. Formkörper nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Kapsel handelt in der ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe eingeschlossen sind.
7. Formkörper nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Formkörper Bestandteil einer größeren Arzneiform oder in dieser enthalten ist.
8. Formkörper nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe, die unmittelbar enthalten sind oder im Formkörper eingeschlossen sind, im tierischen oder menschlichen Magen-Darmtrakt retardierend abgegeben werden können.

9. Formkörper nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Wirkstoff Acetylsalicylsäure, Rantidin, Simvastatin, Enalapril, Fluoxetin, Amlodipin, Amoxicillin, Sertalin, Nifedipin, Ciprofloxacin, Acyclovir, Lovastatin, Epoetin, Paroxetin, Captopril, Nabumeton, Granisetron, Cimetidin, Ticarcillin, Triamteren, Hydrochlorothiazid, Verapamil, Paracetamol, Morphinderivate, Topotecan oder deren pharmazeutisch verwendeten Salze unmittelbar enthalten oder im Formkörper eingeschlossen ist.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No  
PC/EP 02/05041

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B29C45/00 B29C47/76 //B29K33:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B29C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 727 205 A (ROEHM GMBH) 21 August 1996 (1996-08-21) cited in the application column 7, line 22 - column 8, line 40 ---	1-9
A	US 4 705 695 A (LEHMANN KLAUS ET AL) 10 November 1987 (1987-11-10) column 3, line 16 - column 4, line 56 column 6, line 14 - line 31; examples 1,6 ---	1
A	EP 0 316 760 A (BELLAND AG) 24 May 1989 (1989-05-24) column 9, last paragraph; claims 1,10,11 ---	1
A	EP 0 848 960 A (ROEHM GMBH) 24 June 1998 (1998-06-24) page 4, line 1 - line 49 ---	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"d" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

4 September 2002

Date of mailing of the International search report

11/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Nieuwenhuize, O

PCT/EP 02/05041

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/05041

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0727205	A	21-08-1996	DE 29502547 U1 30-03-1995
			AT 201589 T 15-06-2001
			DE 59606972 D1 05-07-2001
			EP 0727205 A2 21-08-1996
			ES 2158155 T3 01-09-2001
			JP 8245422 A 24-09-1996
US 4705695	A	10-11-1987	DE 3421860 A1 02-01-1986
			DE 3426587 A1 30-01-1986
			AT 60230 T 15-02-1991
			CS 8503605 A2 15-03-1988
			DD 233940 A5 19-03-1986
			DE 3581428 D1 28-02-1991
			EP 0164669 A2 18-12-1985
			HU 39086 A2 28-08-1986
			HU 204188 B 30-12-1991
			JP 61001624 A 07-01-1986
EP 0316760	A	24-05-1989	DE 3738976 A1 24-05-1989
			AU 2566688 A 18-05-1989
			EP 0316760 A2 24-05-1989
			JP 1160614 A 23-06-1989
			ZA 8808518 A 26-07-1989
EP 0848960	A	24-06-1998	DE 19653605 A1 25-06-1998
			AT 216601 T 15-05-2002
			DE 59707099 D1 29-05-2002
			EP 0848960 A2 24-06-1998
			JP 10182439 A 07-07-1998
			US 6063399 A 16-05-2000
WO 0143943	A	21-06-2001	DE 19960494 A1 21-06-2001
			WO 0143943 A1 21-06-2001
DE 19961334	A	21-06-2001	DE 19961334 A1 21-06-2001
			AU 2364001 A 25-06-2001
			BG 105799 A 30-04-2002
			BR 0008258 A 11-12-2001
			WO 0143935 A2 21-06-2001
			EP 1150820 A1 07-11-2001
WO 0139751	A	07-06-2001	DE 19958007 A1 07-06-2001
			AU 2002801 A 12-06-2001
			BR 0007283 A 16-10-2001
			CN 1338927 T 06-03-2002
			WO 0139751 A1 07-06-2001
			EP 1175207 A1 30-01-2002
			TR 200102112 T1 21-03-2002



## PCT/EP 02/05041

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05041

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 848 960 A (ROEHM GMBH) 24. Juni 1998 (1998-06-24) Seite 4, Zeile 1 - Zeile 49 ----	1
P,A	WO 01 43943 A (BREITENBACH JOERG ;BUEHRLE HANS (DE); HOFMANN JUERGEN (DE); KLENZ) 21. Juni 2001 (2001-06-21) Seite 8, Zeile 24 Seite 9, Zeile 9 -Seite 10, Zeile 7 Seite 14, Zeile 1 - Zeile 23; Anspruch 15 ----	1-9
P,A	DE 199 61 334 A (ROEHM GMBH & CO KG) 21. Juni 2001 (2001-06-21) Spalte 3, Zeile 1 -Spalte 7, Zeile 57; Anspruch 1 ----	1-9
P,A	WO 01 39751 A (ASSMUS MANFRED ;BECKERT THOMAS (DE); FUCHS WOLFGANG (DE); HOESS WE) 7. Juni 2001 (2001-06-07) Ansprüche 1,3 -----	1,3

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05041

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0727205	A	21-08-1996	DE 29502547 U1 30-03-1995
			AT 201589 T 15-06-2001
			DE 59606972 D1 05-07-2001
			EP 0727205 A2 21-08-1996
			ES 2158155 T3 01-09-2001
			JP 8245422 A 24-09-1996
US 4705695	A	10-11-1987	DE 3421860 A1 02-01-1986
			DE 3426587 A1 30-01-1986
			AT 60230 T 15-02-1991
			CS 8503605 A2 15-03-1988
			DD 233940 A5 19-03-1986
			DE 3581428 D1 28-02-1991
			EP 0164669 A2 18-12-1985
			HU 39086 A2 28-08-1986
			HU 204188 B 30-12-1991
			JP 61001624 A 07-01-1986
EP 0316760	A	24-05-1989	DE 3738976 A1 24-05-1989
			AU 2566688 A 18-05-1989
			EP 0316760 A2 24-05-1989
			JP 1160614 A 23-06-1989
			ZA 8808518 A 26-07-1989
EP 0848960	A	24-06-1998	DE 19653605 A1 25-06-1998
			AT 216601 T 15-05-2002
			DE 59707099 D1 29-05-2002
			EP 0848960 A2 24-06-1998
			JP 10182439 A 07-07-1998
			US 6063399 A 16-05-2000
WO 0143943	A	21-06-2001	DE 19960494 A1 21-06-2001
			WO 0143943 A1 21-06-2001
DE 19961334	A	21-06-2001	DE 19961334 A1 21-06-2001
			AU 2364001 A 25-06-2001
			BG 105799 A 30-04-2002
			BR 0008258 A 11-12-2001
			WO 0143935 A2 21-06-2001
			EP 1150820 A1 07-11-2001
WO 0139751	A	07-06-2001	DE 19958007 A1 07-06-2001
			AU 2002801 A 12-06-2001
			BR 0007283 A 16-10-2001
			CN 1338927 T 06-03-2002
			WO 0139751 A1 07-06-2001
			EP 1175207 A1 30-01-2002
			TR 200102112 T1 21-03-2002